Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

IMMUNFLUORESZENZUNTERSUCHUNGEN BEI VERSCHIEDENEN "ENTZÜNDLICHEN" ERKRANKUNGEN DES PERIPHEREN NERVENSYSTEMS MIT UNBEKANNTER GENESE

INAUGURAL – DISSERATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

HERBERT UNFRIED
aus Stuttgart

1981

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

IMMUNFLUORESZENZUNTERSUCHUNGEN BEI VERSCHIEDENEN "ENTZÜNDLICHEN" ERKRANKUNGEN DES PERIPHEREN NERVENSYSTEMS MIT UNBEKANNTER GENESE

INAUGURAL – DISSERATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

HERBERT UNFRIED
aus Stuttgart

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. P. A. Berg
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Stöhr

---

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P.A. Berg an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung II, die von Herrn Professor Dr. H.D. Waller geleitet wird.
Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Herrn Professor Dr. P.A. Berg danke ich besonders für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes sowie für die zahlreichen weiterführenden Diskussionen. Herrn Privatdozent Dr. M. Stöhr von der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen möchte ich für die Anregung zu diesem Thema danken.

Weiterhin möchte ich danken:

- Herrn Dr. H. Wiethölter für sein Interesse und seine Unterstützung
- allen Mitarbeitern des Institutes für Hirnforschung in Tübingen
- meiner Mutter für die Herstellung der Grafiken und für das Schreiben des Manuskripts
- Fräulein G. Mundle für die fotografischen Arbeiten
- allen Mitarbeitern des Immunpathologischen Labors von Professor Dr. P.A. Berg für ihre Hilfsbereitschaft.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0053

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
I.)	Einleitung	1
II.)	Krankengut und Methode	12
	1.) Patienten	
	2.) Präparation der Antigene für die Immunfluoreszenztestung	
	3.) Immunfluoreszenztest	
	4.) Immunisierung der Kaninchen	
III.)	Ergebnisse	17
	1.) Antikörper bei Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex)	
	2.) Antikörper bei Fällen mit Plexusneuritis	21
	3.) Antikörper bei Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom	23
	4.) Antikörper bei Patienten mit Meningitis ohne Hirnnervenbefall	24
	5.) Antikörper bei Fällen mit Insektenstich bzw. Zeckenbiß in der Anamnese	26
	6.) Antikörper bei Fällen mit multipler Sklerose	27
	7.) Kontrollgruppen	28
	8.) Antikörper bei experimentell-allergischer Neuritis (EAN)	31
	9.) Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse	33
	10.) Bildmaterial	34
IV.)	Diskussion	36
V.)	Zusammenfassung	44
VI.)	Literaturverzeichnis	46

I.) Einleitung

Ursprünglich bezeichnete die klinische Diagnose "Polyneuritis" eine entzündliche Reaktion des peripheren Nervensystems. "Inzwischen bildet sie einen Sammelbegriff für die mannigfaltigen Erscheinungen einer besonderen Reaktionsform des peripheren Nervensystems unterschiedlicher Ätiologie.Da sich bei den einzelnen bisher als Polyneuritis bezeichneten Krankheitsbildern nicht immer die Kriterien der Entzündung nachweisen lassen,wird heute in zunehmendem Maße die allgemeine Bezeichnung 'Polyneuropathie' gebraucht."(Hirschmann 1977)
Neundörfer (1977) unterteilt in einer Tabelle die verschiedenen Formen der Polyneuritis bzw. Polyneuropathie entsprechend ihren Ursachen in 4 große Gruppen:

I. die "entzündlichen" Polyneuritiden
II. die vaskulär bedingten Polyneuropathien
III. die exotoxischen Polyneuropathien
IV. die endotoxisch - metabolischen Polyneuropathien

Die Gruppe der "entzündlichen" Polyneuropathien wird von Neundörfer (1977) entsprechend ihrer Pathogenese in viral,bakteriell ausgelöste Polyneuropathien bzw. solche ohne faßbare Ursache unterteilt.Dieser Gruppe ordnet er unter anderem die neuralgische Schulteramyotrophie (Plexusneuritis),die Polyneuritis bei lymphozytärer Meningitis und die idiopathische Polyradiculoneuritis zu.Wahrscheinlich muß dazu auch die parainfektiöse Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) gerechnet werden.Die Zugehörigkeit dieses Krankheitsbildes zu dieser Gruppe wird von Stöhr (1977) diskutiert.
Von einem Teil der Patienten mit idiopathischer Polyradiculoneuritis,Plexusneuritis und Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) wurden grippale Infekte oder gastro-

intestinale Vorerkrankungen angegeben.Diese Form der postinfektiösen Erkrankung läßt sich häufig von der abgrenzen,die aus völligem Wohlbefinden auftritt.So war beispielsweise die Anamnese der Patienten mit idiopathischer Polyradiculoneuritis in 50% der Fälle unauffällig (Arnason 1975).
Die klinischen Kriterien des Krankheitsbildes der idiopathischen Polyradiculoneuritis,das auch als (Landry) - Guillain-Barré-(Strohl)-Syndrom bezeichnet wird,sind im großen und ganzen nicht mehr umstritten.So wurden auch die klinischen Befunde,die bei dieser Erkrankung erfahrungsgemäß sehr häufig gefunden werden,von einer amerikanischen Expertenkommission zusammengestellt. (Asbury,Arnason,Karp,McFarlin 1978) Auch über die neuropathologischen Veränderungen,die bei dieser Erkrankung nachweisbar sind,bestehen keine wesentlichen Meinungsverschiedenheiten.Sie weisen die Charakteristika einer primären Demyelinisierung auf (Thomas 1969, Wisniewski 1969,Arstila 1971,Carpenter 1972,Arnason 1975,Pollard 1978).
Dagegen herrscht keine Einigkeit über die Ätiologie und Pathogenese des Guillain-Barré-Syndroms.Einige Autoren betonen eine Virusinfektion als möglichen Auslöser dieses Krankheitsbildes (Heni 1976,Stupfkuchen 1977,Krüger 1978).Potz (1975) und Dilowar (1977) beschrieben in ihren Fallkasuistiken das Auftreten dieser Erkrankung in Verbindung mit anderen Autoimmunerkrankungen.Auch Ereignisse wie Schwangerschaft (Novak 1973),Operationen (Godt 1977),Heroinabusus (Loizou 1978) wurden in manchen Fällen im Vorfeld eines Guillain-Barré-Syndroms beobachtet.

Aus diesen Literaturstellen geht hervor,daß sowohl unspezifische Ereignisse (Novak 1973,Godt 1978,Liozon 1978) als auch verschiedene,vorausgehende Viruserkrankungen (Heni 1976,Stupfkuchen 1977,Krüger 1978) in direktem Zusammenhang mit demselben Krankheitsbild stehen.Diese Berichte könnten gut die Vorstellung unterstützen,daß es sich beim Guillain-Barré-Syndrom um eine Autoaggressionskrankheit handelt,die durch verschiedene Noxen in Gang gesetzt wird.So wurden auch zahlreiche Untersuchungen unter dem Gesichtspunkt einer autoimmunen Genese des Guillain-Barré-Syndroms durchgeführt.

Im folgenden soll vor allem auf die Berichte der Autoren näher eingegangen werden,die sich mit den humoralen Phänomenen bei der idiopathischen Polyradiculoneuritis beschäftigten und sich mit der Frage befaßten,ob neben der immer wieder betonten Rolle der zellvermittelten Überempfindlichkeit auch humoralen Mechanismen eine gewisse Bedeutung in der Pathogenese des Guillain-Barré-Syndroms zugeschrieben werden kann.

Cook berichtet zweimal,1969 in einer Kurzinformation und 1971 in einer ausführlichen Veröffentlichung,über Eiweißfaktoren,die im Serum von Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom auftraten und bei Zugabe zu Ganglienzellkulturen fetaler Mäuse eine Demyelinisierung hervorriefen.So konnte er in 26 von insgesamt 31 Guillain-Barré-Fällen im Serum diesen Faktor nachweisen (1971). Zahlreiche Kontrollseren zeigten kein vergleichbares Verhalten.In 19 Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom wurde Serum innerhalb der ersten 3 Krankheitswochen gewonnen. 18 dieser 19 Fälle zeigten eine Markscheidenzerstörung, die in Form einer segmentalen Schwellung oder Fraktionierung auftrat. Dieser Vorgang war komplementabhängig.

Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Demyelinisierung in der Kultur und der Schwere des klinischen Bildes konnte Cook nicht finden.
Neben den Seren von Guillain-Barré-Patienten riefen auch 4 Seren von 15 Fällen mit akuten Gefäßverschlüssen des ZNS eine Demyelinisierung an Ganglienzellkulturen hervor.So interpretierte er diese myelinotoxischen Faktoren,die möglicherweise die Folge einer Markscheidenzerstörung sein könnten,bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom eher im Sinne eines Epiphänomens.Die pathogenetische Rolle dieses Faktors bei Guillain-Barré-Syndrom konnte er allerdings durch seine Untersuchungen auch nicht völlig ausschließen.
Hirano (1971) und Dubois-Dalq (1971) untersuchten ebenfalls die Wirkung von Guillain-Barré-Seren auf Ganglienzellkulturen.Ihre elektronenmikroskopischen Befunde sind praktisch identisch.Beide beschreiben eine komplementabhängige Demyelinisierung in vitro,die in ihrem ultrastrukturellen Bild den Veränderungen gleicht,die bei den Sektionen von Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom gefunden wurden.
Rosenberg (1975) untersuchte Seren von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom.Es handelte sich um 4 akut und 2 chronisch verlaufende Fälle.An Neuroblastomzellkulturen von Mäusen konnte er mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz bei Verwendung monovalenter Antiseren gegen IgG und IgM positive Reaktionen nachweisen,die in den 2 chronischen Fällen nur bei 4 Grad Celsius auftraten.
Nach Rosenberg legt dieses Verhalten die Anwesenheit kältereaktiver Immunglobuline nahe.In 2 akuten Fällen stellte Rosenberg (1975) bei 4 und 37 Grad Celsius eine positive Fluoreszenz fest,die darüber hinaus bei

den akuten Fällen stärker als bei den chronischen war. Bei vorausgehender Erhitzung der Seren verschwand die Fluoreszenz.

So kommt Rosenberg zu dem Ergebnis,daß hitzelabile Antikörper bei diesem Krankheitsbild gebildet werden,denen er eine gewisse Bedeutung im Krankheitsprozeß zuspricht.

Tse (1971) untersuchte Liquor und Serum von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom.Er verwandte die Methode der indirekten Immunfluoreszenz.Gefrierschnitte des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems von Menschen, Rhesusaffen,Kaninchen,Meerschweinchen und Ratten dienten als Antigene.In 4 von 6 Fällen fand er im Serum Antikörper gegen Markscheiden.Die Antikörperaktivität war mit den 3 Klassen der Immunglobuline IgG,IgA,IgM, einzeln oder in Kombination verbunden.Die Kontrollen, die insgesamt 35 Fälle mit anderen neurologischen Erkrankungen,Lebererkrankungen und Autoimmunerkrankungen umfaßten,waren,abgesehen von einem Fall mit idiopathischer Leberzirrhose und einem mit akuter,alkoholischer Hepatitis,negativ.Im Liquor der Fälle mit Guillain-Barré-Syndrom sah Tse keine Fluoreszenz.Da die Seren der Guillain-Barré-Fälle an anderen Organen negativ reagierten und die Fluoreszenz am peripheren Nerven und am Rückenmark verschwand,wenn die Seren zuvor an Myelin absorbiert wurden,sah Tse darin einen Hinweis auf die Organspezifität dieser Antikörperreaktionen. Darüber hinaus fand er eine enge Korrelation zwischen dem klinischen Bild und der Höhe des Antikörpertiters, den er als den reziproken Wert der Serumverdünnung definierte,bei der noch eine positive Fluoreszenz auftrat.Da die Fluoreszenz bei den 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom immer nur kurze Zeit im Verlauf der

Erkrankung positiv war,läßt Tse in seinen weiteren Betrachtungen die Frage der biologischen Bedeutung dieser Antikörper offen.
Luijten (1972) untersuchte mit der Methode der direkten Immunfluoreszenz Suralisbiopsien von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom.Zur Kontrolle dienten die Suralisbiopsien von 2 Fällen mit diabetischer Polyneuropathie, einer mit urämischer Polyneuropathie,einer mit Hepatopathie bei metachromatischer Leukodystrophie und von einer gesunden Versuchsperson.
Bei 4 von 6 Guillain-Barré-Syndrom fand er eine Komplement -, bei 3 Fällen eine IgM-Anlagerung an den Markscheiden.Die Suralisbiopsien der Kontrollen reagierten alle negativ.
Trotz dem Vorbehalt,daß diese Anlagerung an die Markscheiden ein sekundäres Phänomen sein könnte,diskutiert Luijten die Möglichkeit,daß die IgM-Antikörper,die entlang der Markscheide beim Guillain-Barré-Syndrom beobachtet wurde,gegen antigene Determinanten von verändertem Myelin gerichtet sind (Luijten 1972).
Lisak (1975) testete Seren von Gesunden,von Patienten mit multipler Sklerose und amyotrophischer Lateralsklerose mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz. Auch die Seren von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom wurden auf diese Weise untersucht.Als Antigene dienten Gefrierschnitte vom Rückenmark von Affen und Meerschweinchen.Zur Spezifitätskontrolle wurden Serumproben vor der Immunfluoreszenztestung an menschlichen Gehirn-,Nieren - und Leberextrakten absorbiert. Alle Kontrollseren Gesunder zeigten eine Reaktion mit den Markscheiden des Rückenmarks.Die Axone blieben ausgespart.Die Fluoreszenz trat in diesen Kontrollseren bei einer Verdünnung von 1:4 auf.Bei Guillain-Barré-

Syndrom,multipler Sklerose und amyotrophischer Lateralsklerose konnte eine positive Fluoreszenz auch bei Serumverdünnungen bis 1:32 nachgewiesen werden.
Aus den Untersuchungen Lisaks geht weiter hervor,daß die Intensität der Fluoreszenz von der Höhe der Immunglobulinspiegel unabhängig war.Weiterhin kam er durch die Testung mit monovalenten Antiseren gegen IgG-,IgM-, IgA-Globuline zu dem Ergebnis,daß bei diesen 6 Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom nur die IgG-Immunglobuline für die Fluoreszenz am Rückenmark verantwortlich waren. Wurden die positiven Seren vor der Testung am Rückenmark oder am menschlichen ZNS absorbiert,wurden die Fluoreszenzen am Rückenmark negativ.Bei vorheriger Absorption an menschlicher Niere bzw. Leber blieben sie dagegen bestehen.Auch gelang eine Blockierung der Fluoreszenz durch Inkubation des Antigens mit Serum von Kaninchen,wenn diese Tiere zuvor mit Meerschweinchenrückenmark inkubiert worden waren.
Lisak betrachtet dieses Verhalten als einen Hinweis auf eine spezifische Antigen-Antikörperreaktion.Die Bedeutung dieser Antikörper blieb unklar,zumal sie auch im Serum Gesunder in niedrigen Titern vorkamen.
Auch Edgington (1970) testete,neben Seren von Patienten mit multipler Sklerose bzw. amyotrophischer Lateralsklerose,Seren gesunder Blutspender am Rückenmark von Menschen,Affen,Kaninchen und Ratten mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz.
Er konnte ebenfalls IgG-Antikörper gegen Markscheidenantigene in den Seren Gesunder beobachten,die zu 88% bei einer Serumverdünnung von 1:4 positiv reagierten. Dagegen traten traten IgA- und IgM-Antikörper gegen Markscheiden nur in 20% der Seren Gesunder auf, während

diese Antikörper in über 70% der Seren von Patienten mit multipler Sklerose bzw. amyotrophischer Lateralsklerose nachweisbar waren.
Weiterhin isolierte er F (ab)-Fragmente von IgG-Immunglobulinen positiv reagierender Seren.Er konnte nachweisen,daß diese für die Markscheidenfluoreszenz verantwortlich waren und nicht die Fc-Fragmente der IgG-Immunglobuline.Insgesamt betrachtet auch Edgington diese Markscheidenfluoreszenzen am Rückenmark als Folge einer spezifischen Antigen-Antikörperreaktion.
Während Edgington im Rahmen seiner Untersuchungen in den Seren von Kindern ab dem 3. Lebensjahr Antikörper gegen Markscheiden nachweisen konnte,stellte Lisak in seinem Kinderkollektiv keine ähnlichen Befunde fest.
Diese experimentellen Daten von Lisak widersprechen somit den Vorstellungen von Edgington,der anhand seiner Untersuchungsergebnisse die Möglichkeit diskutierte ,daß Antikörper gegen Markscheiden Ausdruck auch einer physiologischen Antwort auf eine milde Antigenfreisetzung während der Markscheidenbildung am ZNS sein könnten.
So blieb die biologische Bedeutung der Antikörper,die sich gegen Markscheiden richten,unklar,was Edgington auch in seiner abschließenden Bewertung seiner Ergebnisse zum Ausdruck brachte.So diskutierte er,daß diese Antikörper neben der immer wieder postulierten Bedeutung der zellvermittelten Immunität bei einigen Entmarkungskrankheiten des Menschen ebenso eine Hilfsrolle in der Pathogenese spielen als auch eine Immunantwort unterdrücken oder modifizieren könnten.
Während beim Guillain-Barré-Syndrom eine ganze Reihe Untersuchungen vorliegen,die sich mit klinischen, morphologischen,ätiologischen und pathogenetischen Fragestellungen befassen,gibt es nur einige Veröffent-

lichungen über das Krankheitsbild der Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) (Voss 1960,Hansen 1961, Hubach 1962,Harrer 1971,Ott 1975,Mitschke 1976,Shoji 1977,Stöhr 1977,DeSimone 1978,Davis 1978).
So berichtet Voss (1960) über einen Fall mit Hirnnervenlähmung mit totaler Ophthalmoplegie,bei dem in der Vorgeschichte eine nicht näher charakterisierbare,grippeähnliche Infektion auftrat.Hansen (1961) beschreibt in einer größeren Zusammenstellung von 198 Fällen mit Facialislähmung bei Kindern 50 Fälle,bei denen die Ätiologie unklar blieb.In zwei Drittel dieser Fälle gingen Angina,Tonsillektomie,Schutzimpfung oder unspezifische Infekte der eigentlichen Erkrankung voraus.Die Liquorproben der Hälfte dieser Fälle war normal,die andere Hälfte wies eine Liquorpleozytose auf.Hubach et al (1962) berichteten über das gehäufte Auftreten von Hirnnervenneuritiden in einem Zeitraum von 7 Monaten.In diesem Krankengut lag ein Intervall von 11 bis 18 Tagen zwischen dem grippalen Vorstadium und dem Auftreten erster Symptome im Bereich der Hirnnerven.Als ätiologisches Agens wurden Grippeviren diskutiert.
Harrer (1971) schildert einen Fall, bei dem eine Akkomodationsparese und Schluckstörungen nach Tetanus-Toxoid-Auffrischung auftrat.Er hält eine neuro-allergische Reaktion am peripheren Nerven in diesem Zusammenhang für denkbar.Mitschke (1976) konnte bei 46 Patienten mit akutem Hörsturz nur in 9 Fällen bei virologisch-serologischen Untersuchungen Titerbewegungen feststellen, die auf verschiedene Virusinfektionen hinwiesen.
Shoji (1977) berichtet über einen Fall,bei dem neben einem zervikalen Herpes zoster eine kontralaterale Facialisparese auftrat.DeSimone (1978) schildert einen Fall

mit Hypoglossusparese bei infektiöser Mononukleose. Die hier aufgeführten Literaturstellen lassen erkennen, daß zahlreiche unterschiedliche Faktoren wie Impfung oder verschiedene Viruserkrankungen dem Krankheitsbild der Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) vorausgingen und deshalb mit ihm in Verbindung gebracht wurden. Da bei zahlreichen Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) eine unauffällige Vorgeschichte gefunden wurde (Hansen 1961, Stöhr 1977), gleichen diese Berichte sehr stark denen, die sich mit ätiologischen Gesichtspunkten des Guillain-Barré-Syndroms befaßten. (Heni 1976, Stupfkuchen 1977, Dilowar 1977, Krüger 1978, Godt 1978) Es stellt sich also die Frage, ob auch bei den Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) nicht ebenfalls ein immunologisches Geschehen im Sinne einer Autoagression gegen die Antigene des peripheren Nerven eine Rolle in der Pathogenese spielt (Stöhr 1977), zumal es auch im klinischen Bild zwischen Guillain-Barré-Syndrom und Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) gewisse Überlappungen gibt. So beschreibt Arnason (1975) einen Hirnnervenbefall vor allem des Nervus facialis bei nahezu der Hälfte der Guillain-Barré-Fälle. Stöhr (1977) berichtet, daß bei Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) nicht selten eine latente " Untergrundspolyneuritis " nachweisbar sei. Beim Fisher-Syndrom, das als eine Sonderform des Guillain-Barré-Syndroms betrachtet wird, läßt sich ein besonderer Befall der Augenmuskelnerven neben den typischen Zeichen einer Polyneuropathie nachweisen. Größere fluoreszenzserologische Untersuchungen bei Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) sind derzeit nicht bekannt.

Auch das Krankheitsbild der neuralgischen Schulteramyotrophie bzw. Plexusneuritis wird zu der Gruppe der

"entzündlichen" Polyneuritiden unklarer Ursache gerechnet (Neundörfer 1977).Bis jetzt berichteten nur wenige Autoren über diese Erkrankung (Sollberg 1976, Neundörfer 1977,Wessely 1977,Risos 1978).
Sollberg veröffentlichte 1976 eine klinische Untersuchung über 41 Patienten mit neuralgischer Schulteramyotrophie.Im Rahmen dieser Untersuchungen befaßte er sich auch mit ätiologischen Gesichtspunkten dieser Erkrankung.
So trat dieses Krankheitsbild bei 3 von 41 Fällen in Verbindung mit einer Tetanustoxoidgabe auf.In diesem Zusammenhang erwähnte Sollberg,daß bei einigen Fällen unter einer Langzeittherapie mit INH nahezu identische Krankheitsbilder gesehen werden konnten.Auch zahlreiche internistische Erkrankungen bzw. unspezifische Infekte konnten im Vorfeld dieses Krankheitsbildes in einigen Fällen beobachtet werden.Darüber hinaus konnte in je 3 Fällen in der Komplementbindungsreaktion eine Erhöhung des Antikörpertiters gegen Coxsackie-A2- bzw. Herpes (simplex) Virus nachgewiesen werden.Diese erhöhten Antikörpertiter waren in der zweiten Kontrolle rückläufig.In seiner abschließenden Diskussion kommt Sollberg somit zu dem Schluß,daß es sich bei der neuralgischen Schulteramyotrophie sehr wahrscheinlich um kein nosologisch einheitliches Krankheitsbild handeln dürfte.
Anhand der Ergebnisse von 5 Fällen diskutiert Wessely (1977) vor allem eine mögliche Virusätiologie.Für diese Vorstellung sprach,daß er eine jahreszeitliche Häufung der Erkrankung in Herbst und Winter in seinem Krankengut beobachten konnte.Bei allen 5 Patienten fiel in der Komplementbindungsreaktion eine mäßige Antikörpererhöhung gegen verschiedene Coxsackie-B-Virussubtypen auf,die bei 3 Fällen im Verlauf der Erkrankung zurück-

ging.So kam Wessely zu dem Ergebnis,daß seine Befunde eine Coxsackie B-Virusätiologie bei neuralgischer Schulteramyotrophie zwar keineswegs beweisen,jedoch möglich erscheinen lassen.
Da das Krankheitsbild der neuralgischen Schulteramyotrophie einerseits mit der Gabe von Fremdserum (Tetanusantitoxin) (Neudörfer 1977,Sollberg 1976),andererseits auch mit verschiedenen Virusstämmen in Verbindung gebracht wurde (Sollberg 1976,Wessely 1977),stellt sich die Frage,ob nicht neuro-allergische Reaktionen, die durch zahlreiche unterschiedliche Noxen in Gang gesetzt wurden,bei der Entstehung dieser Erkrankung eine Rolle spielen.
Derzeit sind bei diesem Krankheitsbild keine größeren Untersuchungen bekannt,die mit immunologischen Methoden durchgeführt wurden.

II.) Krankengut und Methode

1.) Patienten

Es wurden Serum- und Liquorproben von 18 Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex),von 11 mit Plexusneuritis,von 6 mit Guillain-Barré-Syndrom,von 9 mit Meningitis,von 3 mit Zeckenbiß bzw. Insektenstich in der Anamnese und von 6 mit multipler Sklerose untersucht.Als Kontrollen dienten 10 Fälle mit alkoholischer Polyneuropathie, 4 mit Hirntumor, 7 mit vaskulär bedingten Erkrankungen am ZNS, 9 mit Myasthenia gravis, 10 mit Schilddrüsenerkrankung, 11 mit Lupus erythematodes, 10 Liquorproben von Fällen mit unterschiedlichen Diagnosen,Seren von 40 gesunden Versuchspersonen und die Seren von 2 Kaninchen,die mit Nervengewebe immunisiert worden waren.

2.) Präparation der Antigene für die Immunfluorestenztestung

Der Nervus ischiadicus,das Rückenmark und die Skelettmuskulatur des Meerschweinchens,das Großhirn,das Kleinhirn und die Medulla oblongata der Ratte dienten als Testantigene.Leber,Niere,Schilddrüse und Magen der Ratte dienten als Kontrollantigene.
Diese Organe wurden nach sorgfältiger Präparation in Isopentan,das mit flüssigem Stickstoff vorgekühlt wurde,schockgefroren.Darauf wurden von den verschiedenen Organen bei -30 Grad Celsius etwa 5 Mikrometer dicke Kryostatschnitte hergestellt.
Nach dem Schneidevorgang wurden die Organe bei -70 Grad Celsius aufbewahrt.Da die Organe bei längerer Aufbewahrung bei dieser Temperatur erheblich austrockneten und sich dann nur schwer schneiden ließen,wurde kein Organ länger als 14 Tage verwandt.Dadurch wurde auch ein Nachlassen der Antigenität der Testorgane,die von Edgington et al (1970) beschrieben wurde,als Fehlerquelle falsch negativer Ergebnisse umgangen.

3.) Immunfluoreszenztest

In dieser Untersuchung wurde die Technik der indirekten Immunfluoreszenz angewandt,die von zahlreichen Autoren beschrieben wurde (Coons 1958,Edgington et al 1970, Tse 1971,Lisak 1975,Aarli 1975).
Die Gefrierschnitte wurden 10 Minuten lang in Aceton (4 Grad Celsius) fixiert.Danach wurden sie 5 Minuten in Coonspuffer gewaschen.In einer feuchten Kammer wurden sie 20 Minuten lang mit den Testseren,die mit Coonspuffer 1:10 verdünnt worden waren,bzw. mit unverdünnten Liquorproben bei Zimmertemperatur inkubiert.Anschließend wurden die Schnitte 15 Minuten in Coonspuf-

fer auf einem Shaker gewaschen.Dann erfolgte in der feuchten Kammer eine 20 minütige Inkubation mit FITC-konjugiertem Antihumanserum von der Ziege (Firma Hyland,Bestellnummer HD-072-202),das gegen menschliche IgG-,IgA-,IgM-Immunglobuline gerichtet ist.Auch dieses Antiserum wurde mit Coonspuffer 1:10 verdünnt.Nach der Inkubation mit dem Antiserum wurden die Schnitte 15 Minuten in Coonspuffer auf einem Shaker gewaschen.Nachdem die Objektträger auf der Rückseite gut trocken gerieben worden waren,wurden die Schnitte in einem Mischungsverhältnis 1:1 aus Glycerin und Puffer (Firma Hyland) mit Deckgläsern eingebettet.

Die Beurteilung der Präparate fand mit einem Mikroskop des Typs Standard junior der Firma Zeiss statt.Es wurde die Filterkombination 02 verwandt (Erregerfilter G 365, Farbteiler FT 395,Sperrfilter LP 420).Die Präparate wurden mit 63-facher Vergrößerung aufgesucht und mit 250-facher bzw. 400-facher Vergrößerung befundet.

Kriterien positiver Reaktionen: Die Frage,nach welchen Kriterien eine Fluoreszenz als positiv einzustufen sei, wurde nach Testung zahlreicher Seren dahingehend beantwortet,daß die an den einzelnen Organen am häufigsten fluoreszierenden Strukturen als Ausdruck einer positiven Reaktion angesehen wurden.

Kontrollen: Die Testseren bzw. Liquorproben waren bei der Untersuchung mit den Nummern der Laborroutine versehen.So war bei der mikroskopischen Beurteilung der Befunde die klinische Diagnose unbekannt.

Um eine unspezifische Eigenfluoreszenz der Gefrierschnitte auszuschließen,wurde bei jeder Untersuchungsreihe ein Präparat nur mit Coonspuffer inkubiert und im Fluoreszenzmikroskop begutachtet.Weiterhin wurden

Gefrierschnitte allein mit polyvalentem Antiserum inkubiert,um eine möglicherweise unspezifische Absorption der FITC-markierten Antikörper am Präparat erkennen zu können.
Darüber hinaus wurde bei jeder Testung ein Präparat mit einer sicher negativen und eines mit einer sicher positiven Fluoreszenz der vorausgegangenen Untersuchungsreihe als Kontrolle nochmals mitgetestet.
Gewebsspezifitätskontrollen: Alle Serum- und Liquorproben wurden an Leber,Niere,Schilddrüse und Magen getestet,um die Spezifität der Serumreaktionen an den Antigenen des Nervengewebes zu überprüfen.
Um zu klären,ob Blutgruppenbestandteile eine Rolle bei den Fluoreszenzen spielen,wurden einige Seren mit gewaschenen Erythrozyten der Blutgruppe AB inkubiert.
Eine Inkubation der Seren mit Meerschweinchen- bzw. Rattenerythrozyten fand ebenfalls statt,um zu sehen, ob nervenunspezifische Gewebsantigene das Fluoreszenzverhalten am Nervengewebe beeinflussen könnten.
Die an Menschen- und Tiererythrozyten inkubierten Seren wurden zusammen mit nicht vorbehandelten Proben desselben Serums getestet.
Da diese Vorbehandlung keinen Einfluß auf das Fluoreszenzverhalten am Nervengewebe hatte,liegt es nahe anzunehmen,daß weder menschliche- noch tierische Blutgruppeneigenschaften eine Rolle bei der Entstehung positiver Fluoreszenzen spielen.

4.) Immunisierung der Kaninchen

Nach sorgfältiger Präparation des Nervus ischiadicus des Meerschweinchens wurde das Nervenmaterial fein zerschnitten und mit 2 ml steriler,isotoner Kochsalzlösung im Potter weiterverarbeitet,bis eine dickflüssige Emul-

sion entstand.Ein Rest Nervengewebe ging nicht in die Flüssigkeit über.So wurde der Überstand zur eigentlichen Immunisierung verwandt. 0,5 ml Überstand, 0,5 ml sterile isotonische Kochsalzlösung und 1 ml komplettes Freunds Adjuvants (Difco Laboratores Detroit,Michigan) wurden gemischt und beiden Kaninchen in die Bauchhaut gespritzt.Der Rest des Überstandes wurde bei -20 Grad Celsius eingefroren. 1 bzw. 2 Wochen später fand jeweils eine weitere Immunisierung statt.Hier wurden 0,25 ml Überstand, 0,75 ml isotone Kochsalzlösung und 1 ml komplettes Freunds Adjuvants gespritzt.
1 bis 4 Wochen nach der letzten Immunisierung wurde bei beiden Kaninchen Blut aus den Ohrvenen entnommen und abzentrifugiert.Der Serumüberstand wurde abpipettiert und bis zur weiteren Untersuchung bei -20 Grad Celsius eingefroren.
Während in der Immunfluoreszenztestung die Seren der Kaninchen ebenfalls 1:10 verdünnt wurden,betrug die Verdünnung des FITC-markierten Antiserums,das gegen IgG-,IgA-,IgM- Immunglobuline gerichtet ist (Hersteller: Firma Nordic), 1:15 und 1:40.
Da sich nach den Untersuchungen von Waksman (1955) bei Immunisierung von Kaninchen mit peripherem Nervengewebe das Krankheitsbild einer experimentell-allergischen Neuritis (EAN) bei diesen Tieren entwickelte,wurde dieses Experiment nachvollzogen,um eine weitere positive Kontrolle zu den Seren der verschiedenen Patientengruppen zu erhalten.

III.) Ergebnisse

1.) Antikörper bei Fällen mit Hirnnerven - Mononeuritis (multiplex) bzw. Polyneuritis cranialis

Es wurden Serum - und Liquorproben von 18 Patienten mit diesem Krankheitsbild untersucht.In 15 Fällen war der Nervus facialis betroffen,wobei in 5 Fällen der Nervus facialis auf einer Seite,in 4 Fällen auf beiden Seiten befallen war.Bei 6 Patienten waren neben dem Nervus facialis klinisch zahlreiche andere Hirnnerven mitbeteiligt.

Während sich 7 dieser 18 Fälle im Serum am Nerv,ZNS bzw. Skelettmuskel negativ verhielten,ließ die Mehrzahl der Fälle,deren Reaktionsweise in Abbildung 1 und 2 näher charakterisiert wird,eine Antikörperbildung gegen Antigene dieser Organe erkennen.

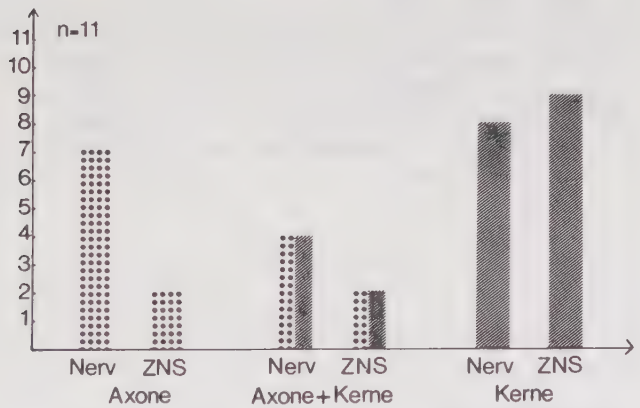


Abb.1 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/oder Kerne am Nerv und ZNS bei 11 Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis(multiplex)

Während am peripheren Nerven Axon - und Kernfluores - zenzen nahezu gleich häufig waren,konnten am ZNS überwiegend Kernfluoreszenzen nachgewiesen werden (Abbildung 1).

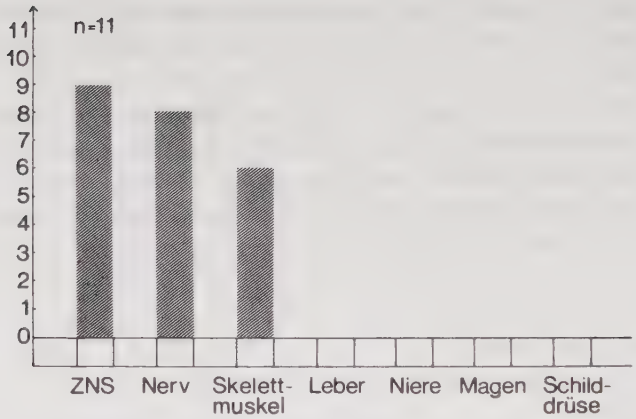
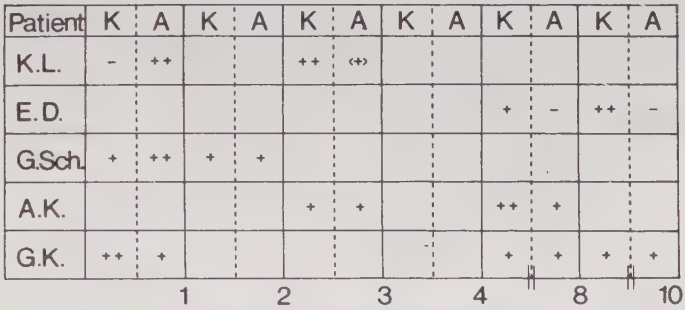


Abb.2 Nachweis von Kernantikörpern an verschiedenen Organen bei 11 Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex)

Abbildung 2 verdeutlicht,daß Antikörper gegen Kerne nur am ZNS,Nerven und Skelettmuskel beobachtet werden konnten,wobei die Häufigkeit positiver Reaktionen vom ZNS,über den Nerven zur Skelettmuskulatur hin abnahm.

In 5 Fällen wurden Serum- und Liquorproben zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung gewonnen. Abbildung 3 stellt dar, in welcher Weise die einzelnen Seren dieser 5 Fälle mit Antigenen des Nerven bzw. ZNS reagierten.



K = Kerne A = Axone

Abb.3 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/oder Kerne am Nerv und ZNS bei 5 Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) im Krankheitsverlauf

Im Fall G.K., bei dem von klinischer Seite die Diagnose einer peripheren Facialisparese beidseits bei abakterieller Meningitis gestellt wurde, zeigte sich, daß auch die Untersuchung des Liquors von Bedeutung war. (Abbildung 4)

	Nerv						ZNS					
	K	A	K	A	K	A	K	A	K	A	K	A
Serum	++	-	-	+	-	+	++	+	+	-	+	-
Liquor	++	-	++	-	(+)	-	++	-	+	+	(+)	-
	7.		30.		65.		7.		30.		65.	

Tag der Serum-bzw. Liquorentnahme

K = Kerne A = Axone

Abb.4 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/oder Kerne am Nerv und ZNS im Serum und Liquor bei einem Patienten (G.K.) mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) im Krankheitsverlauf

So konnte beobachtet werden,daß 2 Liquorproben mit den Antigenen des peripheren Nerven anders als die entsprechenden Seren reagierten (Abbildung 4).Am ZNS traten zwar auch keine identischen Fluoreszenzmuster in Liquor und Serum auf,jedoch waren hier die Unterschiede nicht so deutlich wie am peripheren Nerven. Neben dem Patienten G.K. konnten auch in den Liquorproben zweier weiterer Patienten (A.K.,G.Sch.) positive Reaktionen mit den Antigenen des peripheren Nerven bzw. ZNS gefunden werden.Im Gegensatz zum Fall G.K. waren die Fluoreszenzmuster im Serum und Liquor bei diesen beiden Fällen gleich.
Insgesamt waren diese 3 Fälle die einzigen im gesamten Untersuchungsmaterial,bei denen eine positive Liquorreaktion nachweisbar war.

2.) Antikörper bei Fällen mit Plexusneuritis

Es wurden Serum - und Liquorproben von 11 Patienten mit dem Krankheitsbild einer Plexusneuritis untersucht. In 8 Fällen war der obere, in einem Fall (R.V.) der obere und mittlere Armplexus,in einem Fall (H.B.) der Nervus thoracicus longus und in einem Fall (E.L.) der Beinplexus betroffen.
Auch bei dieser Patientengruppe waren 3 Fälle im Serum am Nerv,ZNS und Skelettmuskel negativ.Das Verhalten der 8 positiven Fälle wird in Abbildung 5 dargestellt.

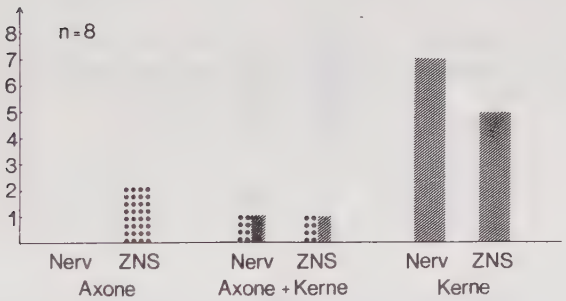


Abb.5 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/oder Kerne am Nerv und ZNS bei 8 Patienten mit Plexusneuritis

Insgesamt standen bei diesen 8 Fällen am Nerv und ZNS positive Kernfluoreszenzen im Vordergrund,die - wie die nächste Abbildung zeigt - im wesentlichen auf ZNS, Nerv und Skelettmuskulatur beschränkt blieben.

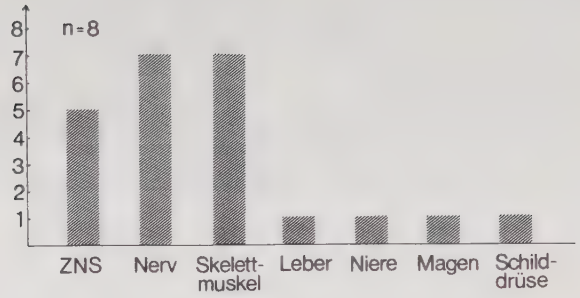


Abb.6 Nachweis von Kernantikörpern an verschiedenen Organen bei 8 Patienten mit Plexusneuritis

Positive Kernfluoreszenzen traten am peripheren Nerven und am Skelettmuskel gleich häufig, am ZNS etwas weniger oft auf (Abbildung 6). Dagegen konnte an den Kontollorganen (Leber, Niere, Magen, Schilddrüse) nur in 1 Fall eine positive Kernfluoreszenz beobachtet werden.

3.) Antikörper bei Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom

Bei den 6 Fällen dieser Gruppe wurden Serum - und Liquorproben getestet.Bei 2 Patienten (H.O.,J.L.) wurden Serum - und Liquorproben zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung gewonnen.
Während 1 Fall,bei dem Serum und Liquor erst 9 Monate nach dem vermutlichen Krankheitsbeginn entnommen wurde, negativ blieb,verhielten sich die übrigen Fälle im Serum positiv (Abbildung 7).

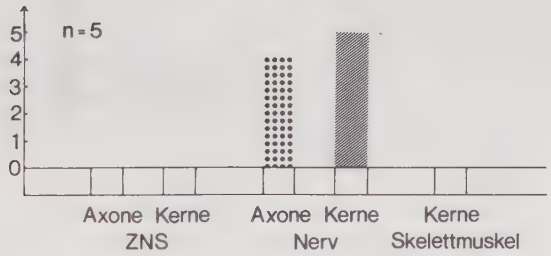


Abb.7 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/ oder Kerne am ZNS, Nerv und Skelettmuskel bei 5 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom

Bei diesen Fällen fiel vor allem auf,daß nur am peripheren Nerven eine positive Reaktion nachgewiesen werden konnte,während alle Fälle am ZNS bzw. Skelettmuskel negativ blieben.

Auch an den Kontrollorganen konnte keine regelmäßig positive Reaktion beobachtet werden.
Darüber hinaus fiel auf,daß diese 5 Fälle häufig gleichzeitig mit den Kernen Schwann'scher Zellen und Axonen des peripheren Nerven reagierten.(Abbildung 7)
Die Verlaufskontrolle bei 2 Patienten (H.O.,J.L.) ergab keine wesentlich neuen Aspekte.Lediglich im Fall H.O. nahm die Stärke der Reaktion im Verlauf der Erkrankung zu.Bei diesem Fall bestanden auch 2 Jahre nach der letzten Testung klinisch eindeutig Beschwerden.

4.) Antikörper bei Patienten mit Meningitis ohne Mitbeteiligung der Hirnnerven

Es wurden Serum- und Liquorproben von 9 Patienten untersucht.Während 2 Fälle mit bakterieller Meningitis negativ blieben,ließen 6 von 7 Fällen mit lymphozytärer Meningitis im Serum positive Reaktionen am Nerv bzw. ZNS erkennen.(Abbildung 8)

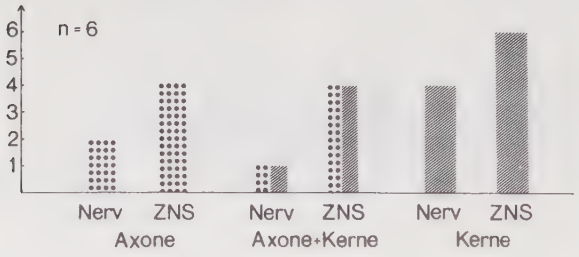


Abb.8 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/oder Kerne am Nerv und ZNS bei 6 Patienten mit lymphozytärer Meningitis

Es fiel auf,daß sich die Seren zahlreicher Patienten am ZNS und peripheren Nerven positiv verhielten. (Abbildung 8)
Am Nerv und ZNS waren meist positive Kernfluoreszenzen anzutreffen,wobei am ZNS trotz des Überwiegens von Kernfluoreszenzen relativ häufig Kern- und Axonfluoreszenzen gemeinsam auftraten.

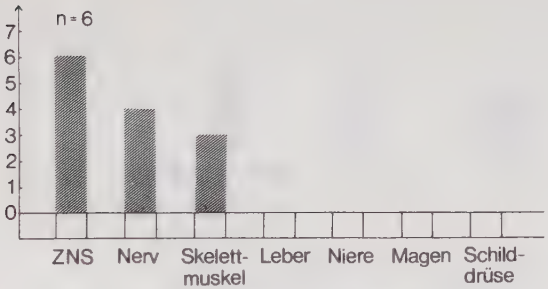


Abb.9 Nachweis von Kernantikörpern an verschiedenen Organen bei 6 Patienten mit lymphozytärer Meningitis

Abbildung 9 verdeutlicht,daß bei 6 Patienten mit lymphozytärer Meningitis positive Kernfluoreszenzen auf ZNS,Nerv und Skelettmuskel begrenzt blieben.

5.) Antikörper bei Fällen mit Insektenstich bzw. Zeckenbiß in der Anamnese

Es wurden Serum- und Liquorproben von 3 Fällen untersucht.

Der Patient W.L. bot klinisch das Bild einer Meningoradiculitis,nachdem er von mehreren Bienen gestochen worden war.Bei A.L. entwickelte sich eine Meningoradiculitis sehr wahrscheinlich nach Zeckenbiß.

Bei diesen beiden Fällen konnte im Verlauf der Erkrankung mehrfach Serum und Liquor gewonnen werden.

Abb.10 Nachweis von Kernantikörpern am ZNS, Nerv und Skelettmuskel bei 2 Patienten mit Insektenstich bzw. Zeckenbiß in der Anamnese

Während der 3. Fall negativ blieb,reagierten die Seren der Patienten W.L. und A.L. ausschließlich mit den Kernen des ZNS,peripheren Nerven und Skelettmuskels. Bei den anderen Kontrollorganen war auch bei diesen Fällen keine positive Reaktion erkennbar.

Interessanterweise zeigte sich im Fall W.L. während 12 Wochen der Erkrankung eine konstant positive Serumfluoreszenz der Kerne der Neuroglia.Erst in der 12. Woche nach Krankheitsbeginn trat am Nerv eine überzeugend positive Serumfluoreszenz auf.

Im Fall A.L.,bei dem circa 5 Wochen nach Krankheitsbeginn im Serum eine stark positive Kernfluoreszenz am Nerv und ZNS nachweisbar war,wurde etwa 6 Wochen nach Krankheitsbeginn eine Steroidtherapie durchgeführt (16 mg Millicorten/die).Die folgenden Seren,die 1 bzw. 2 Wochen nach Beginn dieser Therapie gewonnen wurden, ließen am Nerv bzw. ZNS keine positive Reaktion erkennen.Unter dieser Therapie besserten sich die Beschwerden der Patientin deutlich.

6.) Antikörper bei Fällen mit multipler Sklerose

Es wurden Seren und -soweit vorhanden- Liquorproben von 6 Patienten mit multipler Sklerose getestet. 2 Fälle hatten eine relativ lange Laufzeit der Erkrankung (15 bzw. 12 Jahre).Ein anderer Fall verlief im Gegensatz zu den übrigen 5 Fällen progredient ohne Zwischenremission.Bei 3 dieser 6 Fälle wurde Serum in einem akuten Schub gewonnen.

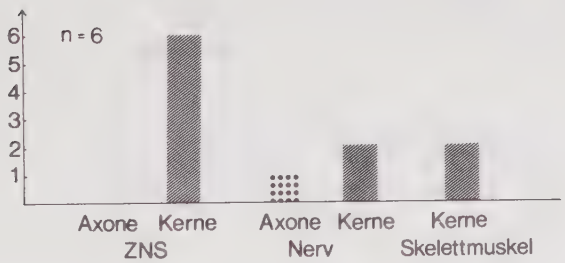


Abb.11 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/ oder Kerne am ZNS, Nerv und Skelettmuskel bei 6 Patienten mit multipler Sklerose

Es fiel auf,daß die Seren dieser 6 Fälle am ZNS nur mit den Kernen der Neuroglia reagierten.(Abbildung 11) Auch am Nerv,bei dem nur in der Hälfte der Fälle positive Reaktionen beobachtet wurden,überwogen die Kernfluoreszenzen.Abgesehen vom Skelettmuskel,an dem 2 Fälle positiv waren,blieben an den übrigen Kontrollorganen alle Fälle negativ.

Kontrollgruppen

1.) Antikörper bei Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie

Es wurden Seren von 11 Patienten getestet,die infolge eines oft jahrelangen Alkoholmißbrauchs an einer alkohol-toxischen Polyneuropathie erkrankten.

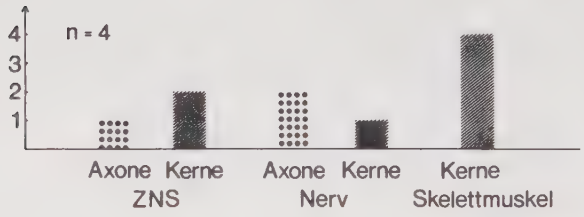


Abb.12 Nachweis von Antikörpern gegen Axone und/ oder Kerne am ZNS, Nerv und Skelettmuskel bei 4 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie

Im Gegensatz zu 2 Fällen,die am Nerv und ZNS positiv reagierten (Abbildung 12),konnte bei der überwiegenden Mehrzahl am Nerv und ZNS keine überzeugende Fluoreszenz festgestellt werden.

2.) Antikörper bei Patienten mit Hirntumor

Es wurden Serum- und Liquorproben von 4 Patienten mit verschiedenartigen Hirntumoren untersucht.Nur in einem Fall,bei dem ein Ependymom vorlag,konnte im Serum eine positive Kernfluoreszenz gefunden werden,die nur am ZNS und hier vor allem am Kleinhirn auftrat.

3.) Antikörper bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen am ZNS

Von diesen 7 Fällen wiesen 3 einen Insult in unterschiedlichen Hirnregionen auf. 2 Fälle hatten ischämische Attacken bzw. Zeichen einer unzureichenden Blutversorgung des Gehirns in ihrer Vorgeschichte angegeben.Von diesen Fällen wurden Serum- und soweit vorhanden Liquorproben getestet.In keinem Fall konnte eine überzeugend positive Fluoreszenz nachgewiesen werden.

4.) Antikörper bei Patienten mit Myasthenia gravis

Es wurden Seren von 9 Fällen mit dieser Erkrankung getestet.
Am Nerv fiel in keinem Fall eine positive Reaktion auf. Obwohl am Meerschweinchenrückenmark bei nahezu der Hälfte der Fälle eine positive Axonfluoreszenz auftrat, konnte ein positives Verhalten dieser Fälle am ZNS nicht befürwortet werden,da axonale Strukturen an der Medulla oblongata,am Klein- und Großhirn nicht nachweisbar waren.
Entsprechend den Beschreibungen in der Literatur (Roitt 1977) konnte in einem Drittel dieser Fälle eine positive Reaktion am Skelettmuskel gefunden werden.So fluoreszierten in 2 Fällen dieser Untersuchung die Kerne des Perimysiums deutlich.In einem Fall trat eine sehr starke Fluoreszenz an der Querstreifung des

Skelettmuskels auf.

5.) Antikörper bei Fällen mit Schilddrüsenerkrankung

Diese Gruppe zählte 10 Fälle,bei dènen klinisch eine gestörte Schilddrüsenfunktion im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis diagnostiziert wurde.
Wenn man von 1 Fall absieht,bei dem positive Kernfluoreszenzen am peripheren Nerven und ZNS und Antikörper gegen DNS auftraten und der serologisch ein dem Lupus erythematodes ähnliches Verhalten aufwies,waren alle anderen Fälle am peripheren Nerven,ZNS und Skelettmuskel negativ.

6.) Antikörper bei Fällen mit Lupus erythematodes (LE)

Diese Gruppe umfaßte 11 Fälle.In den Seren von 9 Patienten konnte am Nerv,ZNS und Skelettmuskel eine stark positive Kernfluoreszenz gefunden werden.
Da in einem Fall klinisch der dringende Verdacht einer cerebralen Krankheitsmanifestation erhoben wurde, konnte auch eine Liquorprobe untersucht werden.Hierbei trat ausschließlich am ZNS eine schwach positive Kernfluoreszenz auf.
Wenn man das Fluoreszenzverhalten der stark positiven LE-Seren am peripheren Nerven genauer betrachtete,hatte man den Eindruck,daß alle im Präparat befindlichen Kerne dargestellt wurden.Das zeigte auch die gleichzeitige Fluoreszenz der Fibrozyten des Epineuriums.Im Gegensatz hierzu schienen bei den Seren von Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex),bei denen ebenfalls positive Kernfluoreszenzen auftraten,nicht alle im Präparat befindlichen Kerne Schwann'scher Zellen zu fluoreszieren.Hier blieben häufig auch die Kerne der Fibrozyten des Epineuriums negativ.

7.) Antikörper bei Liquorkontrollen

Als weitere Kontrolle dienten die Liquorproben von 10 Fällen mit so verschiedenen Diagnosen wie rezidivierende Kopfschmerzen,ischämischer Insult,akuter Vorderhornprozeß,hysterische Neurose,Amblyopie,Chorea,Begleitpankreatitis,Hepatopathie und Verdacht auf konversionsneurotische Entwicklung.In keinem Fall konnte eine positive Fluoreszenz nachgewiesen werden.

8.) Antikörper bei Gesunden

Es wurden Seren von 40 Blutspendern untersucht.
13 Fälle hatten die Blutgruppe 0, 9 die Blutgruppe B, 13 die Blutgruppe A1, 4 die Blutgruppe A2 und 1 Fall die Blutgruppe AB. 29 dieser Fälle hatten einen positiven Rhesusfaktor.
Während am Skelettmuskel und ZNS in keinem Fall eine positive Reaktion nachweisbar war,ließ ein Fall der Blutgruppe A2 am Nerven eine positive Kern-,ein zweiter Fall mit derselben Blutgruppe eine positive Kern- und Axonfluoreszenz erkennen.

9.) Antikörper bei experimentell-allergischer Neuritis (EAN)

Nach dreimaliger,in wöchentlichen Abständen durchgeführter Immunisierung zweier Kaninchen mit Nervengewebe (N.ischiadicus),wurde bei einem Kaninchen in der 4. 5. 6. und 7. Woche und beim anderen in der 4. und 5. Woche nach Beginn der Immunisierung Serum gewonnen. Während bei beiden Kaninchen in der 4. Woche nach Immunisierungsbeginn die Serumfluoreszenz am peripheren Nerven noch schwach war,zeigten alle später entnommenen Seren am peripheren Nerven eine deutlich positive Fluoreszenz.Es handelte sich hierbei eindeutig um Markscheidenfluoreszenzen,deren Fluoreszenzintensität

von der Außenschicht nach innen zu stark abnahm.Während in der Markscheidenmitte praktisch keine positive Reaktion nachweisbar war,verhielten sich die inneren, dem Axon zugewandten,Markscheidenanteile positiv.Die Fluoreszenz dieser axonnahen Bezirke war sehr kräftig, erreichte jedoch nicht die Stärke der äußeren Markscheidenanteile.Diese Verhältnisse waren besonders am Nervenquerschnitt sichtbar. In keinem Serum konnte am peripheren Nerven eine Axonfluoreszenz beobachtet werden.

Dagegen konnte am Rückenmark ausschließlich eine Axonfluoreszenz beobachtet werden,deren Intensität zur Medulla oblongata zu kontinuierlich abnahm.Am Groß - hirn waren nur sehr vereinzelt axonale Strukturen schwach positiv.So konnte man generell feststellen,daß die Intensität der Fluoreszenzen von peripher nach zentral abnahm.

In allen Seren konnte eine einheitlich positive Fluoreszenz am Bindegewebe des Skelettmuskels gefunden werden.Alle Seren waren an Leber,Niere,Magen und Schilddrüse negativ.

Tabelle I

Zusammenstellung der Fälle mit positiven Serumreaktionen bei den verschiedenen Patientengruppen

klinische Diagnose	Anzahl der getesteten Fälle	Anzahl der Fälle mit Kern - und /oder Axonfluoreszenz am		
		ZNS	Nerv	Muskel
Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex)	18	9	11	6
Plexusneuritis	11	5	8	7
Guillain-Barré-Syndrom	6	0	5	3
lymphozytäre Meningitis	7	6	5	3
Meningoradiculitis nach Insektenstich	3	2	2	2
multiple Sklerose	6	6	3	3
alkoholische Polyneuropathie	11	2	2	4
vaskuläre Erkrankungen am ZNS	7	0	0	0
Myasthenia gravis pseudoparalytika	9	0	0	3
autoimmune Schilddrüsenerkrankung	10	1	1	1
Lupus erythematodes	11	9	9	9
gesunde Blutspender	40	0	2	0

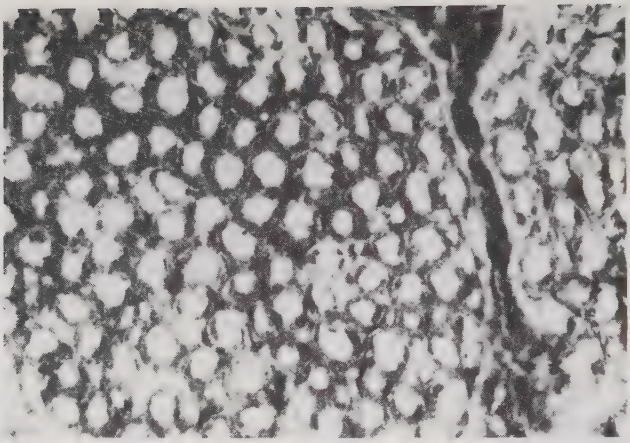


Abb.1 Immunfluoreszenz eines Patienten (G.Sch.) mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) am peripheren Nerven des Meerschweinchens (Serumverdünnung 1:10, Vergrößerung 340 fach) Darstellung axonaler Strukturen im Querschnitt

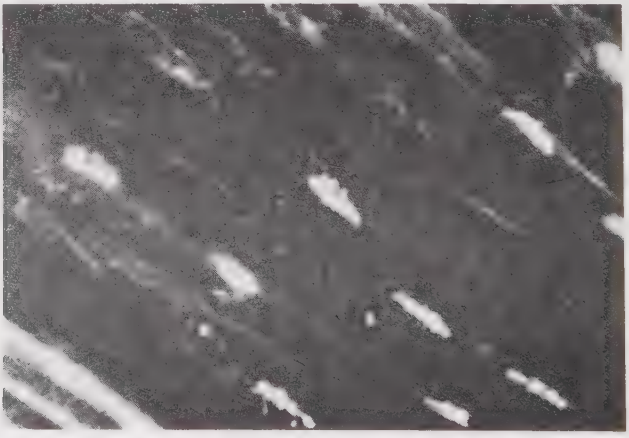


Abb.2 Immunfluoreszenz eines Patienten (E.D.) mit Plexusneuritis am peripheren Nerven des Meerschweinchens (Serumverdünnung 1:10, Vergrößerung 550 fach) Darstellung von Kernen Schwann'scher Zellen am Längsschnitt

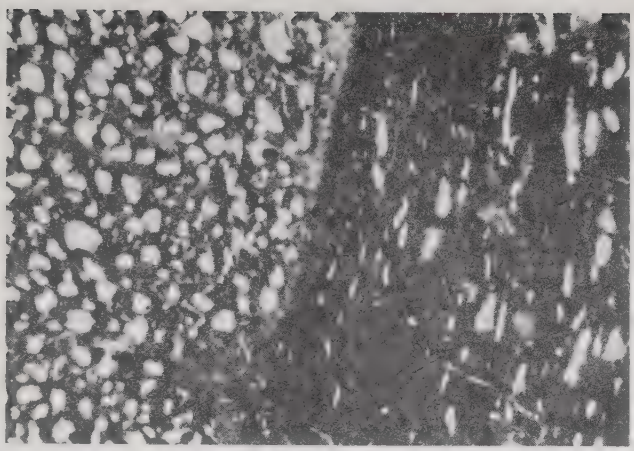


Abb.3 Immunfluoreszenz eines Patienten (G.Sch.) mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) an der Medulla oblongata der Ratte (Serumverdünnung 1:10, Vergrößerung 340 fach) Darstellung axonaler Strukturen

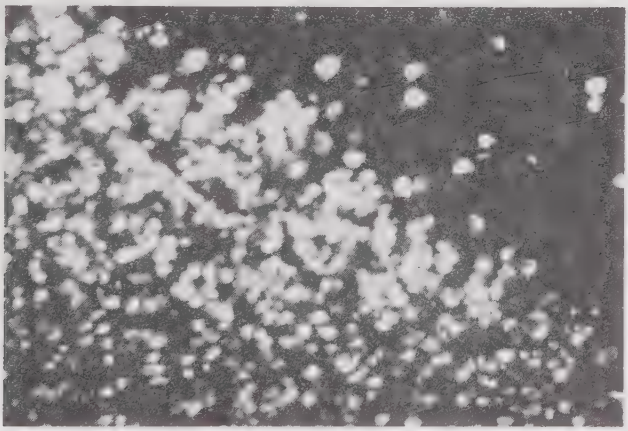


Abb.4 Immunfluoreszenz eines Patienten (E.D.) mit Plexusneuritis am Kleinhirn der Ratte (Serumverdünnung 1:10, Vergrößerung 340 fach) Darstellung der Kerne der Körnerschicht

Ähnliche Beobachtungen machte Rieder 1972 beim Guillain-Barré-Syndrom.So kommt er bei der Auswertung der Liquorelektrophoresen von 29 Guillain-Barré-Fällen zu dem Ergebnis,daß in der überwiegenden Mehrzahl ein Mischpherogramm auftrat,das allgemein als Ausdruck einer Blut-Liquorschrankenstörung angesehen wird.Nur in 3 Fällen,bei denen liquorelektrophoretisch ein gamma-Typ vorlag,diskutierte er eine spezifische Liquoreiweißvermehrung im Sinne einer entzündlichen Reaktion.

Derzeit kann die Frage nicht beantwortet werden,welche pathogenetische Rolle die Antikörper spielen,die bei 11 von 18 Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) im Serum nachweisbar waren.Immerhin sollte man die Vielfalt der Strukturen,die mit dem Verfahren zum Fluoreszieren gebracht wurden,im Zusammenhang mit der Vielfalt der klinischen Erscheinungsformen der Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) (Stöhr 1977) sehen.

Bei den 11 Fällen mit Plexusneuritis traten am peripheren Nerven in 8 und zusätzlich am ZNS in 5 Fällen im Serum eine positive Immunfluoreszenz auf.Die Prozentsätze positiver Reaktionen am peripheren Nerven bzw. ZNS waren somit bei den Fällen mit Plexusneuritis ähnlich hoch wie bei den Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex).Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen beiden Patientengruppen bestand darin,daß auch die Art der Kern - bzw. Axonfluoreszenz identisch war.
Dagegen fand sich bei Patienten mit Plexusneuritis häufiger eine Mitreaktion des Skelettmuskels in Form von Kernfluoreszenzen als bei Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex).Auch reagierten diese Seren etwas mehr mit den Antigenen des ZNS.
Diese Beobachtungen könnten die Annahme einer Immunreaktion am ZNS auch bei Fällen mit Plexusneuritis

nahelegen,zumal bei diesem Krankheitsbild öfter Fälle mit asymptomatischer Meningitis gesehen werden können (Sollberg 1976).
Von klinischer Seite aus konnten dagegen bei den hier untersuchten Fällen ausschließlich Hinweise auf ein Krankheitsgeschehen am peripheren Nervensystem erhoben werden.
Interessanterweise war bei den Patienten mit Plexusneuritis die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und der ersten Serumentnahme bei den positiven Fällen wesentlich kürzer als bei den negativen (durchschnittlich 42 bzw. 72 Tage),während bei den Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex),die erste Serumentnahme bei allen Patienten etwa 2 Wochen nach Krankheitsbeginn statt fand.So kann das Auftreten positiver Serumfluoreszenzen wohl nicht allein vom Zeitraum zwischen Krankheitsbeginn und der ersten Serumentnahme abhängig gemacht werden.

Bei 5 von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom zeigte sich im Serum eine einheitliche Immunreaktion in Form einer gleichzeitigen Kern - und Axonfluoreszenz.Eine eindeutige Markscheidenfluoreszenz konnte dagegen am peripheren Nerven nicht beobachtet werden.Ebenso fand sich keine positive Reaktion mit den Antigenen des ZNS. Diese Befunde weichen von den Beobachtungen der Gruppe um Tse (1971) und Lisak (1975) ab,die bei jeweils 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom Antikörper gegen Markscheiden am peripheren Nerven und Rückenmark finden konnten.
Da sich bei den 6 hier getesteten Fällen mit Guillain-Barré-Syndrom Kernfluoreszenzen am Skelettmuskel nicht nachweisen ließen,unterschied sich das Fluoreszenzmuster dieser Seren von dem bei Fällen mit Hirnnerven-

Mononeuritis (multiplex) bzw. Plexusneuritis.
Abgesehen von 2 Fällen (H.O.,J.L.),die kurzzeitig mit den Parietalzellen des Magens (H.O.) bzw. mit dem Bindegewebe der Niere (J.L.) reagierten,verhielten sich alle Fälle an zahlreichen Organen (Niere,Magen, Leber,Schilddrüse) negativ.
Insgesamt spricht das Fluoreszenzverhalten dieser 6 Guillain-Barré-Fälle für eine organspezifische Reaktion gegen Antigene des peripheren Nerven.

Bei 4 von 7 Patienten mit lymphozytärer Meningitis konnte eine Axon -,bei 6 von 7 eine Kernfluoreszenz am ZNS beobachtet werden.Darüber hinaus konnte in 5 Fällen eine positive Reaktion am peripheren Nerven nachgewiesen werden,wobei in 4 dieser 5 Fälle die Kerne und in 2 dieser 5 Fälle die Axone des Nerven positiv waren. Da bei einem dieser 5 Fälle neben der lymphozytären Meningitis klinisch auch eine Polyradiculitis diagnostiziert wurde,könnte die positive Reaktion am Nerven Ausdruck einer Beteiligung auch des peripheren Nervensystems am Krankheitsgeschehen sein,zumal asymptomatische Beteiligung des peripheren Nervensystems bei lymphozytärer Meningitis bereits in der Literatur beschrieben wurden.(Bannwarth 1941,Neudörfer 1977)
Im Unterschied zu den Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom hatte nahezu die Hälfte der Fälle mit lymphozytärer Meningitis positive Kernfluoreszenzen am Skelettmuskel.Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit lymphozytärer Meningitis im Vergleich zu Patienten mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) eine unterschiedliche Verteilung von Kern - und Axonfluoreszenzen am ZNS und peripheren Nerven.So konnte das gleichzeitige Auftreten von Kern - und Axonfluoreszenzen bei den Fällen mit lymphozytärer Meningitis vor allem am ZNS, bei den Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) hauptsächlich am peripheren Nerven beobachtet werden.

Allerdings kann die Krankheitsspezifität dieser Reaktionen trotz des spiegelbildlichen Verhaltens dieser beiden Patientengruppen in der Immunfluoreszenz wegen der geringen Fallzahl nur vermutet werden.
Erbslöh (1968) hob den hohen Prozentsatz asymptomatischer Meningitiden bei polytopen Erkrankungen des peripheren Nervensystems im Gefolge von Zeckenbiß bzw. Insektenstich hervor.
So ist es auch nicht verwunderlich,daß in 2 von 3 Fällen,die im Rahmen dieser Untersuchung getestet wurden, gleichzeitig Kernfluoreszenzen am peripheren Nerven und ZNS nachgewiesen werden konnten.Die Seren aller Fälle reagierten ferner mit den Kernen der Skelettmuskulatur.Da bei diesen Fällen keine Axonfluoreszenz beobachtet werden konnte,scheint sich das Fluoreszenzmuster dieser Fälle trotz geringer Fallzahl von dem der Fälle mit lymphozytärer Meningitis zu unterscheiden.
Erbslöh (1968),Schaltenbrand (1975) und Neundörfer (1977) betonen die mögliche Rolle von Arboviren in der Ätiologie der Polyneuritiden mit Zeckenbiß bzw. Insektenstich.Die Beobachtungen dieser Untersuchung könnten auch im Zusammenhang mit einer Virusätiologie dieser Erkrankungen gesehen werden;erfahrungsgemäß gehen auch andere virusassoziierte Erkrankungen häufig mit einer Kernfluoreszenz einher.
Alle Seren von 6 Patienten mit multipler Sklerose verhielten sich insofern einheitlich als alle mit den Kernen am ZNS reagierten.In beinahe der Hälfte der Fälle konnte gleichzeitig am peripheren Nerven und am Skelettmuskel eine positive Reaktion mit den Kernen nachgewiesen werden.
Im Gegensatz zu den Untersuchungen Edgingtons (1971) und Lisaks (1975) konnte in dieser Untersuchung keine

Markscheidenfluoreszenz am ZNS nachgewiesen werden. Abramsky (1977) konnte in einer fluoreszenzserologischen Untersuchung in 19 von 21 Fällen mit multipler Sklerose Antikörper gegen Oligodendrozyten nachweisen. Er verwandte als Testantigene Gefrierschnitte der weißen Substanz von Rindergehirn und Oligodendrozytenkulturen,die er von der gleichen Spezies isolierte. In den eigenen 6 Fällen traten am ZNS ebenfalls ausschließlich Kernfluoreszenzen der Glia auf,die sich allerdings nicht auf die Oligodendroglia beschränkten. Dem Fehlen von Antikörpern gegen Axone bei Fällen mit multipler Sklerose könnte eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommen,im Hinblick darauf,daß bei allen anderen untersuchten Krankheitsgruppen - in unterschiedlicher Häufigkeit - Axonfluoreszenzen gefunden wurden.
An der Krankheitsspezifität dieser Axon - und Kernfluoreszenzen kann deshalb nicht gezweifelt werden,weil sie im Serum von 40 gesunden Blutspendern praktisch nicht beobachtet wurden,aber auch nicht bei Patienten mit Hirntumor,gefäßbedingten Erkrankungen am ZNS,Myasthenia gravis,autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und LED. Nur bei 2 von 11 Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie zeigten sich Kern - und Axonfluoreszenzen am peripheren Nerven und ZNS,ein Befund,der unter Berücksichtigung der dargelegten Ergebnisse eventuell gegen das Vorliegen eines rein nutritiv - toxischen Prozesses sprechen könnte.

Da das Krankheitsbild der experimentell - allergischen Neuritis (EAN) als Tiermodell für allergische Vorgänge am peripheren Nerven betrachtet wird (Arnason 1975), lag es auf der Hand,die Seren von 2 Kaninchen,die mit Nervengewebe immunisiert worden waren,als positive Kon-

trollen zu verwenden.
Eine positive Axonfluoreszenz,deren Intensität zur Medulla oblongata hin deutlich abnahm,jedoch keine Kernfluoreszenz,konnte in den Seren beider Kaninchen nachgewiesen werden.Darüber hinaus hatten diese Kaninchen Antikörper gegen Markscheidenantigene des peripheren Nerven,ein Befund,der bei keiner Patientengruppe erhoben werden konnte.
Die unterschiedlichen Fluoreszenzmuster am peripheren Nerven bei EAN gegenüber den Guillain-Barré-Seren bestätigen die Darstellungen Mellnicks (1963),der bereits 1963 auf Unterschiede zwischen EAN und Guillain-Barré-Syndrom hinwies.
Aus dieser Untersuchung kann man folgende Schlüsse ziehen:

1.) Die bei Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex),Plexusneuritis und Guillain-Barré-Syndrom vorkommenden Antikörperreaktionen weisen darauf hin,daß Autoantigene des peripheren Nerven bzw. ZNS eventuell auf dem Boden einer Infektion ihre Toleranz verloren haben.
2.) Die Untersuchungen gaben keinen Hinweis auf die pathogenetische Rolle dieser Antikörper und müssen eher als Epiphänomene bei einer entzündlichen Reaktion am peripheren bzw. zentralen Nervensystem aufgefaßt werden.
3.) Ein genuiner Autoimmunprozeß könnte nur dann nachgewiesen werden,wenn es gelänge,cytotoxische Reaktionen der Patientenlymphozyten gegen Nervengewebe in vitro nachzuweisen.Derartige Untersuchungen sind zur Zeit im Gange.
4.) Daß jedoch mit autoimmunen Prozessen am Nervensystem

gerechnet werden muß,bewiesen die zahlreichen experimentellen Untersuchungen (Abramsky 1975,1977, Dal Canto 1974,1975, Martinez 1977, Wiesniewsky 1977),in denen nach Immunisierung mit heterologem bzw. homologem Nervengewebe eine Enzephalitis bzw. Neuritis mit lymphozytären Infiltraten induziert werden konnte.Diese experimentellen Daten konnten auch im Rahmen dieser Untersuchung bestätigt werden,wobei jedoch die hier auftretenden Antikörpermuster sich deutlich von den bei einzelnen Patientengruppen beobachteten Reaktionen unterschieden.

Zusammenfassung:

Mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz ließ sich bei 5 von 6 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom eine positive Serumreaktion allein mit Antigenen des peripheren Nerven nachweisen.In 11 von 18 Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex),in 7 von 11 mit Plexusneuritis,in 4 von 7 mit lymphozytärer Meningitis, in 2 von 3 Fällen mit Meningoradiculitis nach Insektenstich bzw. Zeckenbiß in der Anamnese und in 3 von 6 mit multipler Sklerose reagierten die Seren ebenfalls mit Antigenen des peripheren Nerven.Bei diesen Patientengruppen konnte zum Teil auch eine positive Reaktion mit Antigenen des ZNS und/oder mit denen des Skelettmuskels beobachtet werden.Kein einziger Fall dieser verschiedenen Patientengruppen reagierte mit Antigenen der Schilddrüse,der Leber,der Niere und des Magens.Die Seren zahlreicher Kontrollgruppen,unter denen sich 40 gesunde Blutspender befanden,waren an allen Testorganen in einem hohen Prozentsatz negativ.Diese Ergebnisse unterstützen die Vorstellung,daß bei Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom organspezifische Antikörper

gegen Antigene des peripheren Nerven gebildet wurden. Bei den Patientengruppen, die sowohl mit dem peripheren Nerven als auch mit dem ZNS und/oder Skelettmuskel reagierten, wurde ein Nebeneinander organspezifischer - und unspezifischer Antikörper diskutiert. Die Rolle dieser Antikörper in der Pathogenese dieser Krankheitsbilder ist unklar.

Bei den positiven Serumreaktionen am peripheren Nerven bzw. am peripheren Nerven und ZNS dieses Patientengutes handelte es sich wahrscheinlich nicht um Markscheiden-, sondern um Axon- und/oder Kernfluoreszenzen. Ein für eine bestimmte Erkrankung spezifisches Fluoreszenzmuster konnte wegen der relativ geringen Fallzahl der einzelnen Patientengruppen nicht beobachtet werden. Der Nachweis positiver Kern- und/oder Axonfluoreszenzen am peripheren Nerven im Serum von 5 Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom weicht von den entsprechenden Berichten in der Literatur ab, die durchweg eine Antikörperbildung gegen die Markscheiden des peripheren Nerven beschrieben. Bei Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) sind derzeit keine fluoreszenzserologischen Beobachtungen beschrieben. Das gleiche gilt für Fälle mit Plexusneuritis.

In den Liquorproben dieses Patientengutes traten lediglich bei 3 Fällen mit Hirnnerven-Mononeuritis (multiplex) positive Reaktionen mit Antigenen des peripheren Nerven und/oder denen des ZNS auf. In einem dieser Fälle unterschieden sich Liquor- und Serumfluoreszenz. Die Liquorproben aller anderen Fälle waren negativ.

Aarli J.A.,Aparicio S.R.,Lumsden C.E.,Tönder O.
Bindings of Normal Human IgG to Myelin Sheats,Glia and Neurons
Immunology,28, 171-185,1975

Abramsky O.,Teitelbaum D.,Webb C.,Arnon R.
Neuritogenic and Encephalitogenic Propertied of The Peripheral Nerve Basic Protein
J.Neuropath.exo.Neurol.,34, 36-45,1975

Abramsky O.,Lisak R.P.,Silberberg D.H.,Pleasure D.E.
Antibodies to Oligodendroglia in Patients with Multiple Sklerosis
J.Med.,297, 1207-1211,1977

Abramsky O.,Teitelbaum D.,Arnon R.
Experimental Allergic Neuritis Induced by a Basic Neuritogenic Protein (P1L) of Human Peripheral Nerve Origin
Eur.J.Immunol,7, 213-217,1977

Arnason B.G.W.
Inflammatory Polyradiculoneuropathies
Aus Peripherеal Neuropathie (Dyck/Thomas/Lambert) vol.II
Philadelphia,London,Toronto: 1110-1148,Saunders 1975

Asbury A.K.,Arnason B.G.,Karp H.R.,McFarlin D.E.
Criteria for Diagnosis of Guillain-Barré-Syndrom
Annals of Neurology,3, 565-566,1978

Arstila A.U.,Riekkinen P.J.,Rinne U.K.,Pelliniemi T.T.
Nevalainen T.
Guillain-Barré-Syndrome:Neurochemical and Ultrastructural Study
Europ.Neurol.,5, 257-269,1971

Bodechtel G.
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder
3.Auflage Georg Thieme-Verlag, 6-18,1974

Carpenter S.
Ultrastructural Study of an Acute Fatal Case of the Guillain-Barré-Syndrom
J.Neurol.Sci.,15, 125-140, 1972

Cook St.D.,Dowling P.C.,Murray M.R.,Whitaker J.N.
Circulating Demyelinating Factors in Acute Idiopathic Polyneuropathie
Arch.Neurol.,24, 136-144,1971

Cook St.D.,Murray M.R.,Whitaker J.N.,Dowling P.C.
Myelinotoxic Antibody in the Guillain-Barré-Syndrome
Neurology,19, 284,1969

Coons A.H.
Fluorescent Antibody Methods
General Cytochem.Methods,1, 339-442,1958

Dal Canto M.C.,Johnson A.B.,Raine C.S.,Wiesniewski H.M.
Brostoff M.
Experimentell Allergic Neuritis:Cells Binding Horse-
radish Peroxidase Conjugates of Myelin Basic Proteins
The Journal of Immunology,113, 387-394,1974

Davis L.E.,Sperry S.
Bell's Palsy and Secondary Syphilis: CSF Spirochetes
Detected by Immunofluorescence
Ann.Neurol.,4, 378-380,1978

DeSimone P.A.,Snyder D.
Hypoglossal Nerve Palsy in Infectious Mononucleosis
Neurology,28, 844-847,1978

Dilawer H.A.,Schlangenhauff R.E.,Strong H.E.
Polyradiculoneuropathy in Addison's Disease Case Report
and Review of Literature
Neurology,27, 494-495,1977

Dowling P.C.,Menonna J.,Cook St.D.
Cytomegalievirus Complement Fixation Antibody in
Guillain-Barré-Syndrome
Neurology,27, 1153-1156,1977

Dubois-Dalq M.,Buyse M.,Buyse G.,Gorce F.
The Action of Guillain-Barré-Syndrome Serum on Myelin
A Tissue Culture and Electron Microscopic Analysis
J.Neurol.Sci.,13, 67-83,1971

Edgington T.S.,Dalessio D.J.
The Assessment by Immunofluorescence Methods of Humoral
Anti-Myelin Antibodies in Man
The Journal of Immunology,105,248-255,1970

Eggers Chr.
Die Postvaccinale Polyneuritis als Komplikation nach
Pockenschutzimpfung
Mschr.Kinderheilk.,122, 169-171,1974

Erbslöh F.,Kohlmeyer K.
Über polytope Erkrankungen des peripheren Nervensystems bei lymphozytärer Meningitis
Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie und ihre Grenzgebiete,36, 321-342, 1968

Foley J.M.
The Cranial Mononeuropathies
New England Journal of Medicine,281, 905-906,1969

Frick E.
Autoimmunerkrankungen des Nervensystems
Der Internist,20, 496-501,1979

Godt P.,Mayer J.
Postoperative Polyradiculitis.Bericht über vier Fälle
Nervenarzt,48, 35-39,1977

Hansen J.,Lennartz H.
Die Virusdiagnostik zur ätiologischen Klärung der Facialisparese
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,182,185-200, 1961

Harrer G.,Melnizky U.,Wendt H.
Akkomodationsparese und Schlucklähmung nach Tetanus-Toxoid-Auffrischung
Wiener Medizinische Wochenschrift,15, 296-297,1971

Heni H.,Beck U.,Enders G.,Schmitz G.
Polyneuroradiculitis Guillain-Barré und Fisher Syndrom bei akuter Cytomegalieinfektion
Arch.Psychiat.Nervenkr.,222, 305-314,1976

Hennessen W.,Jacob H.,Quast U.
Neurologische Affektionen nach Influenza-Impfung
Nervenarzt,49, 90-96,1978

Hirano A.,Cook St.D.,Whitaker J.N.,Murray M.R.,Dowling P.C.
Fine Structural Aspects of Demyelination in Vitro
The Effects of Guillain-Barré Serum
J.Neuropath.Exp.Neurol.,30,249-265,1971

Hirschmann J.
Neurologie (ausgewählte Kapitel) VI. Polyneuritis und Polyneuropathie 1061-1066
aus Gross-Schölmerich,Lehrbuch der Inneren Medizin
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 5.Aufl.1977

Hubach H.,Poeck K.
Gehäuftes Auftreten von 6 virusbedingter ?) Hirnnervenneuritis in Südbaden
Münch.med.Welt,30, 1374-1376,1962

Krüger H.
Landry-Guillain-Barré-Syndrom mit oligoklonaler Gammopathie
Nervenarzt,49, 97-100,1978

Lisak R.P.,Zwiman B.,Norman M.
Antimyelin Antibodies in Neurologic Diseases
Immunofluorescent Demonstration
Arch.Neurol.,32, 163-167,1975

Loizou L.A.,Boddic H.G.
Polyradiculoneuropathie Associated with Heroinabuse
Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry,41, 855-857,1978

Luijten J.A.,De La Faille-Kuyper R.B.
The Occurence of IgM and Complement Factors along Myelin Sheats of Peripheral Nerves
An Immunohistochemical Study of the Guillain-Barré-Syndrome
J.Neurol.Sci.,15, 219-224,1972

Martinez A.,Blanes A.,Junquera S.R.,De Ispizua J.
Campo C.
Early Chances in the Schwann Cells in Experimental Allergic Neuritis
J.Neurol.Sci.,33, 61-69,1977

Melnick S.C.,
Thirty-eight Cases of Guillain-Barré-Syndrome: An Immunological Study
British Medical Journal,Feb 9,1963, 368-373

Mitschke H.
Hörsturz und Virusinfektion
Wien.klin.Wschr.,88, 347-352,1976

Neundörfer B.
Die entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems
Med.Welt,28, 978-983,1977

Novak D.J.,Johnson K.P.
Relapsing Idiopathic Polyneuritis During Pregnancy
Arch.Neurol.,28, 219-223,1973

Nyland H.,Aarli J.A.
Guillain-Barré-Syndrome: Demonstration of Antibodies to Peripheral Nerve Tissue
Acta Neurol.Scandinav.,58, 35-43,1978

Ott B.
Zur Spontanremission der Idiopathischen Facialisparese
Nervenarzt,46, 621-623,1975

Pollard J.D.,Selby G.
Relapsing Neuropathie Due to Tetanus-Toxoid, Report of a Case
J.Neurol.Sci.,37, 113-125,1978

Potz G.,Neundörfer B.
Polyradicular Neuritis and Hashimoto's Thyreoiditis
J.Neurol.,210, 283-289,1975

Rieder H.P.,Kaeser H.E.,Nusselt L.
Liquorproteinveränderungen bei Polyneuritis
Schweiz.med.Wschr.,102, 766-772,1972

Risos A.
Accessoriusparese nach Insektenstich
Nervenarzt,49, 475-479,1978

Roitt I.M.
Leitfaden der Immunologie
Autorisierte Übersetzung von Berg P.A.
Dr. Dietrich Steinkopf-Verlag 1977

Rosenberg R.N.,Aung M.H.,Tindall R.S.,Molenich S.
Baskin F.,Capra J.D.,Toben H.R.
Idiopathic Polyneuropathy Associated with Cytotoxic Anti-neuroblastoma Serum.IgG and IgM Immunoglobulin Studies
Neurology,25, 1101-1110,1975

Schaltenbrand G.
Klinik und neuropathologische Befunde
aus Müller W. und Schaltenbrand G.
Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa
147-163, Stuttgart Georg Thieme-Verlag 1975

Schumm F.,Geysel A.
Fisher-Syndrom,eine Sonderform des Landry-Guillain-Barré-Syndroms
Nervenarzt,29, 678-687,1975

Schwind F.,Solcher H.
Durch Influenza-Virus hervorgerufene peripher-nervöse Krankheitsbilder
Nervenarzt,29, 414-416,1958

Seyal M.,Ziegler D.,Couch J.R.
Recurrent Guillain-Barré-Syndrome Following Influenza Vaccine
Neurology,28, 725-726,1978

Shoji H.,Kranseneck P.,Samtleben
Contralateral Facial Palsy in a Case of Cranial Zoster
J.Neurol.,217, 75-78,1977

Sollberg G.
Klinische Untersuchung über die neuralgische Schulter-amyotrophie
Nervenarzt,47, 19-23,1976

Steele J.C.,Vasurat A.
Recurrent Multiple Cranial Nerve Palsies:
a Distinctive Syndrome of Cranial Polyneuropathie
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.,33, 828-832,1970

Stöhr M.
Parainfektiöse Hirnnerven-Mononeuritis und - Mononeuritis (multiplex)
Besondere Lokalisationstypen parainfektiöser,post-vaccinaler und serogenetischer Neuritiden
Nervenarzt,48, 359-364,1977

Stupfkuchen H.,Schönberger W.,Enders G.
Polyradiculoneuritis mit stark erhöhter Katecholamin-ausschüttung bei Cytomegalieinfektion
Z.Kinderheilkunde,124, 469-470,1976

Tse K.S.,Arbesman C.E.,Tomasi T.M.,Tourville D.
Demonstration of Antimyelin Antibodies by Immunofluorescence in Guillain-Barré-Syndrome
Clin.Exp.Immunol.,8, 881-887,1971

Thomas P.K.,Lascelles R.C.,Hallpike J.F.,Hewer R.L.
Recurrent and Chronic Relapsing Guillain-Barré Polyneuritis Brain,92, 589-596,1969

Voss R.
Ein bemerkenswerter Fall von postinfektiöser Hirnnervenlähmung mit totaler Ophthalmoplegie
Nervenarzt,31, 523-524,1960

Waksman B.H.,Adams R.D.
Allergic Neuritis: Experimental Disease of Rabbit Induced by the Injection of Peripheral Nerve Tissue and Adjuvants
J.exp.Med.,102 , 213-236,1955

Wessely P.,Hofman H.,Barolin G.S.
Jahreszeitliche gehäufte Mononeuritiden mit möglicher Coxsackie-Virus-Ätiologie
Nervenarzt,48, 106-108,1977

Wisniewski H.,Terry R.,Whitaker J.,Cook St.D.,Dowling P.
Landry-Guillain-Barré-Syndrome: A Primary Demyelinating Disease
Arch.Neurol.,21, 269-276,1969

Bannwarth A.
Chronisch lymphozytäre Meningitis,entzündliche Polyneuritis und Rheumatismus
Arch.Psychiat.Nervenkr.,113, 284,1941

Lebenslauf

Am 27.7.1955 wurde ich, Herbert Unfried, als Sohn des Lehrers Richard Müller und der Lehrerin Eleonore Müller, geb. Unfried, in Stuttgart geboren. Nach der Scheidung meiner Eltern 1956 wuchs ich bei meiner Mutter auf und nahm 1971 den Familiennamen meiner Mutter an.
In Stuttgart besuchte ich die Grundschule (Heusteigschule) von 1962 bis 1966 und anschließend das Karlsgymnasium. Dort legte ich im Juni 1974 das Abitur ab.
Im Wintersemester 1974 begann ich mein Medizinstudium an der Landwirtschaftlichen Universität Hohenheim. Zum Wintersemester 1975 wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
Am 27.8.1976 legte ich in Reutlingen die ärztliche Vorprüfung, am 26.8.1977 die erste ärztliche und am 21.8. 1979 die zweite ärztliche Prüfung ab.
Im April 1980 trat ich im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart das praktische Jahr an.
Am 7.4.1981 legte ich den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung in Tübingen und am 9.4.1981 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung in Stuttgart ab. Am 21.4.1981 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Unter der Leitung von Professor Dr. P.A. Berg begann ich an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen im Oktober 1977 mit immunfluoreszenzserologischen Untersuchungen bei verschiedenen "entzündlichen" Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit unbekannter Genese. Die vorliegende Arbeit umfaßt hauptsächlich Untersuchungen aus den Jahren 1977 bis 1979.